

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009632 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07K 14/47**,
16/30, A61K 39/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008014

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2003 (22.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
02016440.6 22. Juli 2002 (22.07.2002) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): NEMOD IMMUNOTHERAPIE AG [DE/DE];
Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin-Buch (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOLETZ, Steffen
[DE/DE]; Eichhornstrasse 24, 16548 Glienicke-Nordbahn
(DE). KARSTEN, Uwe [DE/DE]; Oderbruchstrasse 29,
10437 Berlin (DE).

(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstr. 4, 81675
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. Oktober 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF AN IMMUNOSTIMULATING MUCIN (MUC1)

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES IMMUNSTIMULATORISCHEN MUZINS (MUC1)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing or identifying an MUC1 molecule which is able to generate an immune response in humans. The invention also relates to a method for producing or identifying a cell, cell lines, or cell lysates containing an MUC1 molecule that is able to generate an immune response in humans. The invention further relates to methods for producing medicaments and diagnostic agents. Also disclosed is the use of the MUC1 molecules, cells, or cell lysates obtained by means of the inventive methods for producing a medicament used for treating or preventing tumors. Further disclosed is a purified MUC1 molecule that can be obtained by means of the inventive methods and has an immunostimulating effect on humans. The invention additionally relates to the use of an MUC1 antibody for the production of a medicament used for treating or preventing tumors.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung oder Identifizierung eines MUC1-Moleküls, welches in der Lage ist eine Immunantwort im Menschen hervorzurufen. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung oder Identifizierung einer Zelle, Zelllinien oder Zelllysaten, die ein MUC1-Molekül umfasst, das in der Lage ist eine Immunantwort im Menschen hervorzurufen. Darüber hinaus betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostika. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der durch die erfindungsgemässen Verfahren erhältlichen MUC1-Moleküle, Zellen oder Zelllysaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Tumoren. Die Erfindung betrifft auch ein gereinigtes MUC1-Molekül, das durch die erfindungsgemässen Verfahren erhältlich ist und im Menschen immunstimulatorisch wirkt. Die Erfindung betrifft auch noch die Verwendung eines MUC1-Antikörpers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Tumoren.

WO 2004/009632 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/47 C07K16/30 A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	DE 100 27 695 A (MAX DELBRUECK CENTRUM) 19 April 2001 (2001-04-19) page 3, line 43 - line 50; example 1 --- -/-	1,2,8
---	---	-------

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2004

Date of mailing of the international search report

24/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gruber, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08014

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RYUKO K ET AL: "CHARACTERIZATION OF A NEW MUC1 MONOCLONAL ANTIBODY (VU-2-G7) DIRECTED TO THE GLYCOSYLATED PDTR SEQUENCE OF MUC1" TUMOR BIOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 21, no. 4, July 2000 (2000-07), pages 197-210, XP009022741 ISSN: 1010-4283 page 200, left-hand column, paragraph 2 -page 201, left-hand column, paragraph 2 page 209, right-hand column, paragraphs 1,2 figures 2,4 tables 1,4	2,3,5-13
Y	page 200, right-hand column, paragraph 3 -page 201, left-hand column, paragraph 1 table 4	4
X	DE 195 34 630 A (MAX DELBRUECK CENTRUM) 20 March 1997 (1997-03-20) column 2, line 16 - line 68 claims 10-14	9-12
Y	column 2, line 54 - line 57; claim 13	4
X	WO 99 34824 A (HANISCH FRANZ GEORG ;MAX DELBRUECK CENTRUM (DE); KARSTEN UWE (DE);) 15 July 1999 (1999-07-15) claims 1-7; example 1	9,11,13
A	KARSTEN U ET AL: "Enhanced binding of antibodies to the DTR motif of MUC1 tandem repeat peptide is mediated by site-specific glycosylation" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 58, no. 12, 15 June 1998 (1998-06-15), pages 2541-2549, XP002112486 ISSN: 0008-5472 page 2546, right-hand column, line 6 -page 2547, left-hand column, line 1	1,2,4,5
A	BURCHELL E A: "A short sequence within the amino acid tandem repeat of a cancer associated mucin, contains immunodominant epitopes" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, vol. 44, no. 4, 15 October 1989 (1989-10-15), pages 691-696, XP002091256 ISSN: 0020-7136 page 691, left-hand column, paragraph 2 page 695, right-hand column, paragraph 2	8-13
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08014

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NORUM L F: "Carcinoma-associated MUC1 detected by immunoradiometric assays" TUMOR BIOL, BASEL, CH, vol. 19 (suppl 1), 1998, pages 134-146, XP008026691 page 136 table 2	1,2,10, 12
A	VON MENS DORFF-POUILLY S: "Reactivity of natural and induced human antibodies to MUC-1 mucin with MUC1 peptides and n-acetylgalactosamine (GalNac) peptides" INT J CANCER, vol. 86, 2000, pages 702-712, XP002267656 page 708, right-hand column, paragraph 2 -page 709, right-hand column, paragraph 1 page 711, right-hand column, paragraph 2 table 1	8-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08014

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10027695	A	19-04-2001	DE 10027695 A1	19-04-2001
			AU 6424300 A	18-12-2000
			CA 2375033 A1	07-12-2000
			WO 0073430 A2	07-12-2000
			EP 1181058 A2	27-02-2002
DE 19534630	A	20-03-1997	DE 19534630 A1	20-03-1997
WO 9934824	A	15-07-1999	DE 19758400 A1	01-07-1999
			WO 9934824 A2	15-07-1999
			EP 1044018 A2	18-10-2000
			JP 2002500197 T	08-01-2002

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08014

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07K14/47 C07K16/30 A61K39/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07K A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 27 695 A (MAX DELBRUECK CENTRUM) 19. April 2001 (2001-04-19) Seite 3, Zeile 43 - Zeile 50; Beispiel 1 --- -/--	1,2,8
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
3. Februar 2004		24/02/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Gruber, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	RYUKO K ET AL: "CHARACTERIZATION OF A NEW MUC1 MONOCLONAL ANTIBODY (VU-2-G7) DIRECTED TO THE GLYCOSYLATED PDTR SEQUENCE OF MUC1" TUMOR BIOLOGY, KARGER, BASEL, CH, Bd. 21, Nr. 4, Juli 2000 (2000-07), Seiten 197-210, XP009022741 ISSN: 1010-4283 Seite 200, linke Spalte, Absatz 2 -Seite 201, linke Spalte, Absatz 2 Seite 209, rechte Spalte, Absätze 1,2 Abbildungen 2,4 Tabellen 1,4	2,3,5-13
Y	Seite 200, rechte Spalte, Absatz 3 -Seite 201, linke Spalte, Absatz 1 Tabelle 4	4
X	DE 195 34 630 A (MAX DELBRUECK CENTRUM) 20. März 1997 (1997-03-20) Spalte 2, Zeile 16 - Zeile 68 Ansprüche 10-14	9-12
Y	Spalte 2, Zeile 54 - Zeile 57; Anspruch 13	4
X	WO 99 34824 A (HANISCH FRANZ GEORG ;MAX DELBRUECK CENTRUM (DE); KARSTEN UWE (DE);) 15. Juli 1999 (1999-07-15) Ansprüche 1-7; Beispiel 1	9,11,13
A	KARSTEN U ET AL: "Enhanced binding of antibodies to the DTR motif of MUC1 tandem repeat peptide is mediated by site-specific glycosylation" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, Bd. 58, Nr. 12, 15. Juni 1998 (1998-06-15), Seiten 2541-2549, XP002112486 ISSN: 0008-5472 Seite 2546, rechte Spalte, Zeile 6 -Seite 2547, linke Spalte, Zeile 1	1,2,4,5
A	BURCHELL E A: "A short sequence within the amino acidtandem repeat of a cancer associated mucin, contains immunodominant epitopes" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, Bd. 44, Nr. 4, 15. Oktober 1989 (1989-10-15), Seiten 691-696, XP002091256 ISSN: 0020-7136 Seite 691, linke Spalte, Absatz 2 Seite 695, rechte Spalte, Absatz 2 -/-	8-13

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	NORUM L F: "Carcinoma-associated MUC1 detected by immunoradiometric assays" TUMOR BIOL, BASEL, CH, . Bd. 19 (suppl 1), 1998, Seiten 134-146, XP008026691 Seite 136 Tabelle 2	1,2,10, 12
A	VON MENSCHENDORFF-POUILLY S: "Reactivity of natural and induced human antibodies to MUC-1 mucin with MUC1 peptides and n-acetylgalactosamine (GalNAc) peptides" INT J CANCER, Bd. 86, 2000, Seiten 702-712, XP002267656 Seite 708, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 709, rechte Spalte, Absatz 1 Seite 711, rechte Spalte, Absatz 2 Tabelle 1	8-13

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08014

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10027695	A	19-04-2001	DE	10027695 A1	19-04-2001
			AU	6424300 A	18-12-2000
			CA	2375033 A1	07-12-2000
			WO	0073430 A2	07-12-2000
			EP	1181058 A2	27-02-2002
DE 19534630	A	20-03-1997	DE	19534630 A1	20-03-1997
WO 9934824	A	15-07-1999	DE	19758400 A1	01-07-1999
			WO	9934824 A2	15-07-1999
			EP	1044018 A2	18-10-2000
			JP	2002500197 T	08-01-2002